Aus dem Hygienischen Institut der Universität Breslau
Direktor: Professor Dr. Carl Prausnitz

Wird durch Festigung von Ruhrbazillen gegen Bakteriophagen ihr antigenes Verhalten abgeändert?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau
vorgelegt von

Alfons Regulski
prakt. Zahnarzt

BRESLAU 1933

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

Referent: Professor Dr. Prausnitz.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543117_0060

Im Jahre 1917 machte der kanadische Forscher d'Herelle Mitteilungen über ein invisibles, die Bakterienfilter passierendes, bakteriolytisches Agens, das er als ein ultra-visibles Virus auffaßte und „Bakteriophage" nannte. Er berichtete, daß nach seinen Feststellungen bei Ruhrrekonvaleszenten das Verschwinden der Ruhrkeime im Stuhl mit dem Auftreten dieses Mikroben zusammenfalle.

Die Erscheinungen einer „übertragbaren Bakterienauflösung" war schon vor d'Herelle von Twort (1915) beschrieben; auch sonst lag bereits eine Reihe älterer Beobachtungen über mehr oder weniger ähnliche, die Bakterien schädigende und auflösende Stoffe (Autolysine) vor, von denen jedoch nicht serienweise Fortführung erwähnt wurde, so daß ihre Identität mit der „Bakteriophagie" nicht erwiesen ist.

Unter Bakteriophagie verstehen wir eine von Bakteriengeneration zu Bakteriengeneration fortführbare Zerstörung der Bakterienzellen, die durch ein noch unbekanntes, filtrierbares Agens bedingt wird. Seine Wirkung auf die Bakterien kann sich in Störungen verschiedenster Art äußern, von leichten, ohne sichtbare morphologische Veränderungen einhergehenden bis zu den schwersten biologischen Schädigungen (Zelltod mit restloser Bakterienauflösung). Unter Bedingungen, die nicht zur vollkommenen Zerstörung der Bakterien, sondern nur zu ihrer vorübergehenden Wachstumshemmung führen, können die Bakterienkulturen die Eigenschaft der Bakteriophagen-Resistenz erwerben. Diese kann gepaart sein mit dem „lysinogenen" Verhalten, d. h. das gegen die Bakteriophagen resistente Bakterium ist mit dem Bakteriophagen untrennbar verbunden, und diese Gemeinschaft bleibt auch in weiteren Kulturumzüchtungen erhalten.

Wenn Bakterienkulturen gegen Bakteriophagen resistent, „bakteriophagenfest" werden, so verändern sie sich manchmal morphologisch ziemlich weitgehend; nicht nur die Form der Bakterienindividuen wird atypisch, sondern es verändert sich auch das makroskopische Aussehen der Kultur, es treten

die zuerst von Gildemeister beschriebenen „Flatterkolonien" auf, glatte Kolonien werden „rauh" usw.

Meiner Arbeit lag die Fragestellung zugrunde, ob Bakterienkulturen bei der Festigung gegen Bakteriophagen auch innere Veränderungen erleiden, die sich z. B. in ihrer Agglutinierbarkeit äußern würden. Zu diesem Zweck war es notwendig,

1. geeignete Bakterienkulturen gegen Bakteriophagen zu festigen,
2. gegen solche gefestigte Stämme ebenso wie gegen die Ausgangsstämme Immunsera zu gewinnen.
3. die verschiedenen Sera und Kulturen gegeneinander auszuwerten unter Verwendung der Agglutinationsreaktion und des Castellanischen Absättigungsversuches.

Ueber diese Frage sind im Schrifttum erst wenige Untersuchungen erwähnt, von denen die für unsere Frage wesentlichsten kurz angeführt werden sollen. Pikkarainen beschreibt einen Versuch, den er mit Paratyphusstämmen und Paratyphusbakteriophagen unternommen hat, wobei er zwischen G- und R-Stämmen unterscheidet. Er zeigt, daß die R-Stämme viel leichter und stärkere Bakteriophagen-Verdünnungen der Bakteriolyse anheimfallen, als die G-Stämme. Ebenso macht er die Beobachtung, daß die R-Stämme leichter agglutiniert werden, als die G-Stämme und schließt daraus, daß zwischen Agglutination und Bakteriophagenwirkung eine gewisse Uebereinstimmung herrschen soll.

Von größerem Interesse für meine Versuche ist eine Arbeit von F. M. Burnet, in der er serologische Prüfungen von zwei bakteriophagen-festen glatten und rauhen Varianten eines Paratyphusstammes beschreibt. Er stellt fest, daß sich die bakteriophagen-festen Varianten gegenüber dem Ausgangsstamm in ihrer Agglutinierbarkeit nicht geändert hatten.

Für meine Versuche verwendete ich den Bakteriophagen Flexner 681, den Bakteriophagen Flexner 145 und den zu beiden gehörigen Stamm Flexner P; außerdem wurde noch ein weiterer Laboratoriumsstamm Flexner M in die Versuche hineingenommen, nachdem festgestellt war, daß die beiden Bakteriophagen Flexner 681 und Flexner 145 auch auf diesen Stamm wirksam waren. Ursprünglich waren noch

weitere Versuche mit dem Bakteriophagen Lauda γ Shiga (dazu gehöriger Stamm: Shiga-Prag) und dem Bakteriophagen y Sertic (dazugehöriger Stamm: y Bild) vorgesehen, die aber dann bald fallen gelassen wurden, da der Bakteriophage Lauda γ Shiga und der Bakteriophage y Sertic überhaupt nicht oder nur ganz wenig auf die Stämme Flexner P und Flexner M übergriffen.

Es wurden feste Stämme gezüchtet und zwar wurden jeder von beiden Ausgangsstämmen Flexner P und Flexner M gegen jeden von beiden Bakteriophagen Flexner 681 und Flexner 145 gefestigt. Nach mehrfach wiederholten Prüfungen mittels des Auftropfverfahrens und der Bouillonröhrchenmethode erhielt ich von beiden Ausgangsstämmen 33 einwandfrei bakteriophagenfeste Stämme (s. Tab. I) gegen beide Bakteriophagen.

Tabelle I:

Gefestigt gegen Bakteriophagen	Ausgangskultur	Modifikation der Kulturen
681	Flexner M	rauh: P III, P IV, P V, P VIII. halb rauh: P VI. glatt: P VII, P IX.
	Flexner M	rauh: M VI, M X. halb rauh: M I, M II, M IV halb glatt: M VIII, M IX glatt: —
145	Flexner P	rauh: P VIII halb rauh: P II, P III, P VII, P IX. glatt: P VIII A, P VIII B, P VIII D.
	Flexner P	rauh: M I, M II, M III, M IV, M IX. halb rauh: M VIII C, M VIII E. halb glatt: M VII, M VIII B M VIII D. glatt: M VIII A.

Von allen diesen umgewandelten Stämmen wurden Isolierungen auf Agarplatten gemacht. Bei den isolierten Kolonien ließ sich schon bei Untersuchung mit dem bloßen Auge beobachten, daß manche der festen Stämme zweierlei voneinander stark abweichende Kolonien oder aber auch Uebergangsformen von der einen zur anderen Art bildeten. Die einen, mit glattem Rande und glänzender Oberfläche waren klar, strukturlos und kreisrund, die anderen waren beträchtlich größer als die letzt genannten, etwas platter, die Oberfläche matt glänzend und körnig, der Innenteil strukturiert, die Ränder gezackt und wellenförmig. Im folgenden werde ich jene Kolonienform nach Arkwright als G = Glatt-, diese als R = Rauhform bezeichnen. Uebergansformen werde ich als „halbrauh" oder „halbglatt" bezeichnen.

Alle Stämme, also die G- und R-Formen, waren Glykose-, Mannit- und Maltosepositiv, Laktose-, Saccharose- und Neutr. Rotagar-negativ.

Bei Züchtung in Fleischbrühe trat in ihnen ein bemerkbarer Unterschied hervor. Die -R-Stämme wuchsen als ein zäher, ziemlich schwer emulgierbarer Bodensatz auf dem Boden des Bouillonröhrchens, die darüberstehende Flüssigkeit klar lassend, während die G-Stämme meist ein nicht so ausgesprochenes Bodensatzwachstum zeigten und die Fleischbrühe gleichmäßig trübten.

Bei mikroskopischer Untersuchung ließen sich in keinem der in den Versuchen gebrauchten Stämmen größere Unterschiede bezüglich Größe, Form und Gruppierung beobachten.

Bei der Herstellung der Immunsera wurden nach Möglichkeit sowohl rauhe als auch glatte Stämme verwendet. Zur Immunisierung wurden 28 Kaninchen gebraucht, die mit den beiden Ausgangsstämmen Flexner P oder Flexner M oder mit 10 ihrer Varianten behandelt wurden. Es wurde zunächst zweimal mit abgetöteten (1 Stunde bei 56°) Bakterien und dann einmal, wenn notwendig auch zweimal, mit lebenden Bakterien intravenös gespritzt. Die Bakterienkultur wurde in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt; die verwendeten Mengen betrugen $^1/_{10}$ bezw. $^1/_3$ Oese abgetöteter, $^1/_{10}$ Oese lebender Kultur. Alle Tiere blieben, abgesehen von einer Abmagerung mäßigen Grades und einigen Krankheitsfällen, die jedoch durch die Jahreszeit bedingt waren, (Pneumonie, Schnupfen) gesund. 8 Tage nach der ersten Injektion mit

lebenden Bakterien wurde eine Probeagglutination vorgenommen, die in den meisten Fällen schon einen brauchbaren Titer ergab. Nur ausnahmsweise war eine zweite Einspritzung lebender Kultur nötig, um brauchbare Agglutinationstiter zu erzielen. Auffallend war, daß bei allen G-Stämmen gar keine oder nur eine ganz unbedeutende Agglutination zu verzeichnen war. 23 Kaninchen (5 Tiere waren eingegangen oder wegen Krankheit getötet worden) wurden, nachdem ein genügend hoher Titer erreicht war, entblutet und den Sera 0,5%ige Karbolsäure zugesetzt. Mit den auf diese Weise gewonnenen Immunsera wurden die 10 verschiedenen bakteriophagenfesten Stämme und ihre beiden Ausgangsstämme agglutiniert (s. Tab. II).

In der Tabelle II werden nur die Agglutinationsergebnisse von 8 Immunsera und den dazugehörigen 8 homologen Stämmen angeführt; 2 Sera werden aus der Tabelle fortgelassen, da sie an dem charakteristischen Bild der Tabelle nichts ändern würden.

Zu den Agglutinationsversuchen wurden 24stündige Kulturen verwendet, die in physiologischer Kochsalzlösung fein verrieben und zu den vorher hergestellten fallenden Serumverdünnungen hinzugegeben wurden. Diese Gemische wurden für zwei Stunden in den Brutraum gestellt und anschließend nach dieser Zeit das Ergebnis mit dem Agglutinoskop abgelesen. Nach 24stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur war in den meisten Fällen die Agglutination stärker und ein Röhrchen weiter zu erkennen. In der Tabelle ist nur der Titerendwert nach 24 Stunden wiedergegeben.

Wenn man die Tabelle II betrachtet, erkennt man sogleich, daß die R- und G-Stämme in ihrer Agglutinierbarkeit deutlich voneinander abweichen. Die ersteren zeigen durchweg einen ziemlich hohen Agglutinationstiter, der in den meisten Fällen bis 1 : 6400 oder sogar 1 : 12800 reicht, während die letzteren sämtlich ausfallen. Der Stamm P 681 VIII, der zwar als R-Form bezeichnet wurde und ebenfalls vollkommen ausfiel, möge uns bei der Beurteilung nicht zu sehr beirren, weil er auch kulturell (schlechtes Wachstum, Veränderlichkeit des Charakters der Kolonien) bereits Schwierigkeiten machte. Die geringere Agglutinationsfähigkeit der durch Bakteriophagenfestigung modifizierten G-

Tabelle II:

Sera		Kulturen									
Kan.Nr.	Immunisiert mit	Flex P.	Flex M	P. 681 V rauh	P. 681 VIII rauh	M 681 II halb rauh	M 681 IX halb glatt	P. 145 III halb rauh	P. 145 VIII D glatt	M 145 II rauh	M 145 VIII A glatt
666	Flex P.	12800	400	6400	0	200	0	6400	0	400	0
668	Flex M	800	3200	400	0	3200	0	800	0	3200	0
655	P 681 V	12800	1600	12800	0	1600	0	6400	0	400	0
656	P 681 VIII	400	0	400	0	0	0	400	0	0	0
559	M 681 II	6400	12800	6400	0	12800	0	3200	0	12800	0
658	M 681 IX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
560	P 145 III	6400	1600	6400	0	800	0	6400	0	400	0
662	P 145 VIII D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
563	M 145 II	6400	6400	6400	0	12800	0	3200	0	12800	0
663	M 145 VIII A	400	0	400	0	0	0	400	0	0	0

Stämme dürfte kaum ein Zufall sein, sondern scheint, wie auch Pikkarainen sagt, darauf hinzudeuten, daß es eine für sie charakteristische Eigenschaft ist, im Tierkörper in geringerem Maße Antikörper zu bilden, als die R-Formen.

Beschäftigen wir uns bei der Betrachtung der Agglutinationstabelle zunächst einmal nur mit den Sera 666 und 668, die mit den beiden Ausgangsstämmen Flexner P und Flexner M hergestellt wurden. Wir sehen, daß das Serum 666 (Flexner P) außer seinen eigenen Stamm und dessen Varianten auch noch den Stamm Flexner M und dessen Varianten bis zu einer Verdünnung von 1 : 400 agglutiniert. Dasselbe Bild in umgekehrtem Sinne sehen wir bei dem Serum 668 (Flexner M). Man kann also wohl sagen, daß zwischen den beiden Stämmen Flexner P und Flexner M eine erhebliche Rezeptorengemeinschaft besteht. Die Agglutinierbarkeit ist bei den Varianten der beiden Stämme dieselbe geblieben wie bei den Ausgangsstämmen, ein Unterschied durch die Festigung mit den Bakteriophagen Flexner 681 und Flexner 145 ist nicht festzustellen. Dieselben Beobachtungen hat, wie schon weiter oben erwähnt, F. M. Burnet bei seinen Versuchen mit bakteriophagenfesten Paratyphusstämmen gemacht.

Bei den übrigen Sera, die mit den bakteriophagenfesten Stämmen hergestellt wurden, sieht man zunächst auch wieder das Fehlen der Agglutinationen bei den modifizierten G-Stämmen. Bei dem Serum 663 (M 145 VIII A) ist zwar eine geringe Agglutination festzustellen, die aber kaum nennenswert ist. Die Sera, die mit den R-Stämmen hergestellt sind, zeigen ein ähnliches Agglutinationsbild wie ihre jeweiligen Ursprungsstämme. Die Unterschiede im Agglutinationstiter, die bei dem Sera 666 (Flexner P) und 668 (Flexner M) zwischen den Stämmen Flexner P und Flexner M bestehen, sind bei den umgewandelten Stämmen nicht mehr so augenfällig.

Während das Serum 666 (Flexner P) den homologen Stamm Flexner P bis zu einer Verdünnung 1 : 12800 und den Stamm Flexner M nur bis zu einer Verdünnung 1 : 400 agglutiniert, weist das Serum 560 (P 145 III) bei dem Stamm Flexner P einen Titer von 1 : 6400 und bei dem Stamm Flexner M einen Titer von 1 : 1600 auf. Ebenso, um noch ein Beispiel anzuführen, agglutiniert das Serum 668 (Flexner M) seinen eigenen Stamm Flexner M bis zur Verdünnung

1 : 3200, den Stamm Flexner P bis zu einer Verdünnung 1 : 800; das Serum 563 (M 145 II) zeigt sowohl bei dem Stamm Flexner P wie bei dem Stamm Flexner M einen gleichen Titer von 1 : 6400.

Wenn wir die Tabelle II noch einmal in ihrer Gesamtheit in Augenschein nehmen, so fällt uns vor allem, wie schon weiter oben erwähnt, das vollständige Ausfallen der G-Stämme auf; die R-Stämme zeigen in ihrem serologischen Verhalten im großen und ganzen das gleiche Bild wie ihre Ursprungsstämme, sind also durch die Bakteriophagen kaum irgendwie beeinflußt.

Zur Bekräftigung dieser Annahme sollen laut Tabelle III noch Absättigungsversuche (n. Castellani) besprochen werden, die das Agglutinationsresultat vollauf bestätigen.

Vorerst möchte ich zur Technik der Absättigungsversuche einige Bemerkungen machen. Die Regel war eine zweimalige Absättigung der auf $^1/_{100}$ verdünnten Sera. Auf 5 ccm verdünnten Serums kam hierbei jeweils die Bakterienmenge einer gut bewachsenen Agarplatte (9 cm Durchmesser). Die mit Bakterien versetzten Sera blieben jedesmal 3 Stunden im Brutraum, dann 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Bis zur weiteren Bearbeitung — gewöhnlich am nächsten Tage — blieben die Gemische im Kühlraum und wurden dann zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde abgenommen und in gleicher Weise zum zweiten Mal mit Bakterien des gleichen Stammes behandelt. Dies Vorgehen genügte stets zur Entfernung der Agglutinine für den zur Absättigung benutzten Stamm.

Die Absättigungsversuche wurden mit 4 Sera durchgeführt und zwar mit den beiden Sera der Ursprungsstämme Ser. 666 (Flexner P) und Ser. 668 (Flexner M) und den Sera von zwei bakteriophagentesten Stämmen Ser. 560 (P 145 III) und Ser. 559 (M 681 II). Diese 4 Sera wurden mit den Ursprungsstämmen sowie auch mit den 4 R-Stämmen — da ja nur diese eine Agglutination zeigten — abgesättigt und dann mit denselben Stämmen durchagglutiniert. Wie die Tabelle III a zeigt, gelingt es bei Absättigung des Serums 666 (Flexner P) mit Flexner P, zunächst nicht nur alle Agglutinine für Flexner P, sondern auch für alle anderen Stämme herauszuholen, was ja der allgemeinen Regel entspricht, also vor-

Tabelle IIIa:

Serum 666, immunisiert mit Flexner P, Ausgangstiter 1 : 12 800						
Absättigung mit:	Flexner P	Flexner M	rauh P 681 V	halb rauh M 681 II	halb rauh P 145 III	rauh M 145 II
Flexner P	0	0	0	0	0	0
Flexner M	6400	0	6400	0	6400	0
P 681 V	0	0	0	0	0	0
M 681 II	6400	0	6400	0	6400	0
P 145 III	0	0	0	0	0	0
M 145 II	6400	0	6400	0	6400	0

auszusehen war. Dasselbe Ergebnis erhalten wir bei Absättigung mit den umgewandelten Flexner P-Stämmen. Wird jedoch das gleiche Serum mit dem Stamm Flexner M und dessen Varianten abgesättigt, so werden durch jeden der 3 Stämme nur die Agglutinine für die M-Stämme entfernt, während die Agglutination für Flexner P und seine Varianten bestehen bleibt.

Hieraus ergibt sich also:

1. Die Stämme P und M weisen trotz ihres gleichen morphologischen und biologischen Verhaltens gewisse Unterschiede ihrer Rezeptoren auf. Die P-Rezeptoren sind als „Gruppen"-Rezeptoren befähigt, nicht nur die P-, sondern auch die M-Agglutinine zu binden; die M-Rezeptoren dagegen sind nur „typen"-spezifisch, sie vermögen zwar die für M-, aber nur einen kleinen Teil des für P-Antigen wirksamen Agglutinins zu binden.

2. Die Festigung der Stämme gegen den einen oder anderen Bakteriophagen ändert an diesen Verhältnissen nichts.

Grundsätzlich die gleichen Ergebnisse zeigen die Absättigungen der anderen 3 Sera (vgl. Tabelle III b—d).

Zusammenfassung.

1. Ausgehend von zwei morphologisch und biologisch der Flexner-Gruppe angehörenden Ruhrstämmen Flexner P und M und zwei auf Flexnerstämme wirksamen Bakteriophagen wurde eine Reihe von bakteriophagenfesten Stämmen gewonnen, die teils „rauh", teils „glatt" waren, teils Uebergangsformen aufwiesen. Gegen die Ausgangsstämme und eine Reihe bakteriophagenfester Varianten wurden Immunsera hergestellt. Die glatten Varianten lieferten zum Unterschied von allen anderen Stämmen schlecht agglutinierende Sera; die Stämme waren überdies durch ihr körniges Wachstum zur Agglutination ungeeignet.

2. Ausgedehnte gekreuzte Agglutinationen der zwei Ausgangsstämme und 8 ihrer bakteriophagenfesten Varianten gegenüber den entsprechenden 10 Sera ergaben folgendes: Sera gegen den P-Stamm agglutinierten bevorzugt die P-Stämme und ihre Varianten, aber nur viel schwächer den M-Stamm und seine Varianten. Das gleiche gilt für die Sera

Tabelle IIIb:

Serum 668, immunisiert mit Flexner M, Ausgangstiter 1 : 3200						
Absättigung mit:	Flexner P	Flexner M	rauh P 681 V	halb rauh M 681 II	halb rauh P 145 III	rauh M 145 II
Flexner P	0	3200	0	3200	0	3200
Flexner M	0	0	0	0	0	0
P 681 V	0	3200	0	3200	0	3200
M 681 II	0	0	0	0	0	0
P 145 III	0	3200	0	3200	0	3200
M 145 II	0	0	0	0	0	0

Tabelle IIIc:

Serum 560, immunisiert mit P 145 III, Ausgangstiter 1 : 6400						
Absättigung mit:	Flexner P	Flexner M	rauh P 681 V	halb rauh M 681 II	halb rauh P 145 III	rauh M 145 II
Flexner P	0	0	0	0	0	0
Flexner M	6400	0	6400	0	6400	0
P 681 V	0	0	0	0	0	0
M 681 II	6400	0	6400	0	6400	0
P 145 III	0	0	0	0	0	0
M 145 II	6400	0	6400	0	6400	0

Tabelle IIId:

Serum 559, immunisiert mit M 681 II, Ausgangstiter 1 : 12 800						
Absättigung mit:	Flexner P	Flexner M	rauh P 681 V	halb rauh M 681 II	halb rauh P 145 III	rauh M 145 II
Flexner P	0	6400	0	3200	0	3200
Flexner M	0	0	0	0	0	0
P 681 V	0	6400	0	3200	0	3200
M 681 II	0	0	0	0	0	0
P 145 III	0	6400	0	3200	0	3200
M 145 II	0	0	0	0	0	0

gegen die bakteriophagenfesten P-Varianten. Für die Sera gegen den M-Stamm und seine Varianten gilt das entsprechende.

3. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch die Resultate des Castellanischen Absorptionsversuches. Wird ein gegen P oder einen seiner Varianten hergestelltes Serum mit einem P-Stamm oder einem seiner Varianten absorbiert, so verschwinden sämtliche Agglutinine, auch diejenigen für M und seine Varianten. Wird das gleiche Serum mit M oder einem seiner Varianten absorbiert, so werden nur die M-Agglutinine restlos entfernt, die P-Aglutinine erleiden nur eine geringe Abschwächung. Die gleichen Resultate wurden bei entsprechender Absorption der M-Sera erhalten.

4. Hieraus folgt, daß der Stamm „gruppen"-spezifisch, der M-Stamm „typen"-spezifisch ist. Durch die Festigung der Stämme gegenüber zwei verschiedenen Bakteriophagen ändert sich hieran nichts. Es kann hieraus geschlossen werden, daß der antigene Charakter der Ruhrbazillen ganz unabhängig ist von den durch Bakteriophagen-Festigung bedingten sonstigen morphologischen Veränderungen der betreffenden Bakterien.

Literatur.

Otto und Munter: Handbuch der Pathog. Mikro-organ. Bd. I, 1, 1929.

Pikkarainen: Acta Soc. Med. Fennicae „Duodecium" 13, Fasc. 3. 1931.

Burnet, F. M.: I. of Path. 32, 349—354 (1929).

Bruynoghe, R. et Dubois, A.: C. r. Soc. de Biol. 1927, 96, p. 209.

Grinnell, Francis B.: I. exper. Med. 54, 577—585 (1931).

Leitner, Nikolaus: Zbl. Bakter. I Orig. 116, 442—449 (1930).

Katzu, Shokichi: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 44, H 4/5, S. 247—300, 1925.